

André Luiz de Souza Mota

**O SULFATO FERROSO COMO PROFILAXIA EM CASO DE
ANEMIA GESTACIONAL: REVISÃO SISTEMÁTICA DE
ENSAIOS CLÍNICOS EM CONJUNTO COM A META -
ANÁLISE**

**CAMPO GRANDE - MS
2021**

André Luiz de Souza Mota

**O SULFATO FERROSO COMO PROFILAXIA EM CASO DE
ANEMIA GESTACIONAL: REVISÃO SISTEMÁTICA DE
ENSAIOS CLÍNICOS EM CONJUNTO COM A META -
ANÁLISE**

Trabalho de Conclusão de Residência apresentado
ao Programa de Residência em Medicina de
Família e Comunidade pertencente à SESAU
(Campo Grande – MS) e à FIOCRUZ.

Médico de Família e Comunidade Paulo Naves Aguiar
Orientador

**CAMPO GRANDE – MS
2021**

À minha mãe, Maria Cristina, por ser meu exemplo de vida e não medir esforços para que eu concluísse mais essa etapa na minha vida.

Com muito amor,

DEDICO

RESUMO

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), estima-se que 4 em cada 10 gestantes tem anemia, sendo metade desses casos relacionados à anemia ferropriva. Isso ocorre porque durante a gestação o aumento do volume plasmático é maior do que o crescimento do volume de células vermelhas gerando a hemodiluição fisiológica, com diminuição da concentração de hemoglobina. Além disso, a necessidade fisiológica de ferro aumenta no 2º trimestre para compensar a expansão de eritrócitos e no 3º trimestre para permitir o crescimento da placenta e do feto, resultando no maior risco de anemia ferropriva. Assim, esta revisão sistemática e meta-análise teve como objetivo avaliar a eficácia da suplementação com sulfato ferroso via oral durante a gravidez para a prevenção da anemia. As pesquisas foram realizadas nas bases de dados PubMed, ScienceDirect e ClinicalTrials.gov. Estudos randomizados publicados em inglês e português comparando sulfato ferroso e um placebo foram incluídos neste trabalho. Os resíduos nos ensaios foram considerados como normalmente distribuídos. O intercepto (β_0) é o valor da variável resposta estimado atingível, correspondendo a concentração zero. A inclinação (β_1) é a magnitude do aumento ou diminuição na Hb e ferritina para cada aumento na concentração do sulfato ferroso. Para estimar os pesos nos modelos meta-analíticos, o erro padrão quadrado da inclinação e interceptação foi calculado a partir de modelos lineares. No modelo de efeitos aleatórios, as médias dos tamanhos de efeito de todos os estudos foram estimados, assumindo que o verdadeiro efeito poderia variar de estudo para estudo (HEDGES e VEVEA, 1998) e, em seguida, fornecendo uma inferência incondicional sobre um conjunto maior de estudos a partir dos quais os n estudos incluídos na análise são considerados uma amostra aleatória, abordando assim a questão de quão grande é o efeito verdadeiro em uma população maior (VIECHTBAUER W, 2010). Após as análises, conclui-se que em 95% dos estudos a suplementação com sulfato ferroso aumentou as concentrações de Hb e ferritina no sangue.

Palavras chave: Regressão. Suplementação, hemoglobina

ABSTRACT

According to the World Health Organization, it is estimated that 4 out of 10 pregnant women for anemia, with half of these cases related to iron deficiency anemia. This is because during pregnancy the increase in plasma volume is greater than the increase in the volume of red globes, generating physiological hemodilution, with a decrease in hemoglobin concentration. In addition, the physiological need for iron increases in the 2nd trimester to compensate for the erythrocyte expansion and in the 3rd trimester to allow the growth of the placenta and fetus, damaging the increased risk of iron deficiency anemia. Thus, this systematic review and meta-analysis will aim to assess the effectiveness of supplementation with ferrous sulfate orally during pregnancy for the prevention of anemia. Research carried out in the PubMed, ScienceDirect and ClinicalTrials.gov databases. Randomized studies published in English and Portuguese comparing ferrous sulfate and a placebo will be included in this work. Quasi-randomized, non-randomized studies or studies that include another known cause of anemia, maternal gestational or pre-existing diseases will be excluded. The quality assessment was performed using the Cochrane risk tool. And mixed models with and without moderate variables will be used to analyze the data found. To estimate the weights in the meta-analytic models, the squared standard error of the slope and intercept was calculated from the linear models. In the random effects model, the means of effect sizes from all studies were estimated, assuming that the true effect could vary from study to study (HEDGES and VEVEA, 1998) and then providing an unconditional inference about a larger set. of studies from which the n studies included in the analysis are considered a random sample, thus addressing the question of how large the true effect is in a larger population (VIECHTBAUER W, 2010). After the analysis, it is concluded that in 95% of the studies, supplementation with ferrous sulfate increased the concentrations of Hb and ferritin in the blood.

Keywords: Regression. Supplementation, hemoglobin

QUESTÃO NORTEADORA E PROBLEMA DE PESQUISA

O uso profilático indiscriminado de sulfato ferroso na gestação para anemia, deve ou não ser recomendado?

HIPÓTESE

O uso indiscriminado de sulfato ferroso pode evitar anemia ferropriva?

OBJETIVO PRIMÁRIO

Analisar a recomendação de uso indiscriminado de sulfato ferroso no pré-natal.

OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

- 1) Reunir estudos de casos com dados quantitativos
- 2) Analisar estatisticamente os dados reunidos para verificar se o uso profilático foi a melhor recomendação

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	1
2	REFERENCIAL TEÓRICO	3
2.1	Classificação da anemia Gestacional	3
2.2	Anemia na gravidez	4
2.3	Anemia por deficiência de ferro	4
2.4	Prevalência, etiologias e fatores de risco.	5
2.5	Anemia Macrofítica	6
2.6	Anemia no Brasil	6
2.7	Sulfato ferroso	7
2.8	Meta Análise de dados	8
3	Material e Métodos	11
3.1	Estratégia de pesquisa	11
3.2	Critério de eleição	11
3.3	Seleção e extração de dados	12
3.4	Análise estatística	12
4.	RESULTADOS E DISCUSSÃO	13
4	REFERENCIAL BIBLIOGRÁFICO	15

1 INTRODUÇÃO

A deficiência de ferro no período gestacional tem como principal motivo a ingestão insuficiente de ferro, pois nesse período a necessidade desse nutriente aumenta significativamente. Consequentemente, a frequência de anemia entre gestantes no Brasil é de 30% (BRASIL, 2012). Buscando uma solução para o alto índice de anemia no Brasil o Ministério da Saúde instituiu o Programa Nacional de Suplementação de Ferro em 2002 e criou o Manual Técnico de Atenção ao Pré-natal de Baixo Risco (BRASIL, 2012), que recomenda a administração profilática de ácido fólico e de sulfato ferroso. Apesar dessa decisão, existem poucos estudos sobre os efeitos da ingestão de sulfato ferroso e os efeitos colaterais no período gestacional (REVEIZ, 2011). Portanto, a utilização de medicamentos na gestação pode causar danos tanto para o feto quanto para a gestante, tendo maiores riscos no primeiro trimestre gestacional (DAW et al., 2012).

De acordo com esse manual, a prescrição desses medicamentos por obstetras deve ocorrer no primeiro pré-natal, com objetivo de prevenir anemia durante a gravidez e as anormalidades congênitas do tubo neural. A dose diária recomendada de ácido fólico é de 5 mg durante 2 a 3 meses e a suplementação de sulfato ferroso é com 40 mg (Brasil, 2012). Para avaliação dos efeitos colaterais e riscos de medicamentos usados durante a gestação em 1979 foram estabelecidos critérios pela agência norte-americana Food and Drug Administration (FDA), que são utilizadas em todo o mundo. De acordo com essa legislação, cada medicamento é listado dentre cinco categorias, baseado na presença ou ausência de dados sobre a segurança de seu consumo no período gestacional (U.S., 2011).

No Brasil a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) requer que as informações de efeitos colaterais estejam descritas na bula dos medicamentos e registradas no Ministério da Saúde (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) (BRASIL, 2013). Além disso, a ANVISA os categoriza pela indicação de uso nesse período.

Assim os tratamentos que utilizam esses medicamentos na gravidez ainda são um desafio não só para os médicos, mas também para as pacientes. Em adição a isso ainda não existem estudos utilizando meta-análise que fornecessem evidências definitivas da eficácia

do tratamento com sulfato ferroso durante a gravidez. Nesse contexto, o objetivo deste estudo foi reunir trabalhos que utilizaram o sulfato ferroso no período gestacional com ênfase na avaliação da eficiência desses medicamentos e utilizar a meta-análise para compilar as informações e evidências disponíveis sobre o uso desse medicamento como profilaxia.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Classificação da anemia Gestacional

A definição de anemia recomendada pelo Centro de Controle de Doenças e Prevenção dos Estados Unidos em 1998 é um valor de hemoglobina (Hb) ou hematócrito (Ht) menor que o quinto percentil da distribuição de Hb ou Ht em uma população de referência saudável com base no estágio da gravidez. De acordo com a nota publicada por esse centro mulheres abaixo de 11 g / dL e 33%, 10,5 g / dL e 32%, 11 g / dL e 33% de Hgb (g / dL) e Ht níveis (percentuais) no primeiro, segundo e terceiro trimestre de gestação, respectivamente, são consideradas anêmicas.

As anemias podem ser categorizadas pela morfologia das células sanguíneas, pelo fato de serem herdadas ou adquiridas. Essa deficiência pode ser causada pela diminuição da produção de glóbulos vermelhos, aumento da destruição desses ou perda de sangue. A diminuição da produção pode ser causada pela falta de nutrientes, como ferro, vitamina B₁₂ ou folato. Essa falta pode ser resultado de deficiência alimentar, má absorção ou sangramento. Além disso, distúrbios ou supressão da medula óssea, deficiências hormonais, doenças crônicas e infecções também podem levar à diminuição da produção.

As anemias hemolíticas estão associadas ao aumento da destruição das células, mas também podem ser classificadas por seu tamanho. Já as anemias macrocíticas estão associadas a um volume corpuscular médio (VCM) maior que 11 g / dL. Uma causa comum de anemia macrocítica é a deficiência de folato. As anemias microcíticas estão associadas a um VCM menor que 10 g / dL e sua causa mais comum é falta de ferro, entretanto certos grupos étnicos são mais propensos a essa deficiência devido a hemoglobinopatia (ANGASTINIOTIS E MODELL, 1998).

2.2 Anemia na gravidez

A gravidez está associada a mudanças fisiológicas que podem complicar o diagnóstico de distúrbios hematológicos. Há um aumento da necessidade de ferro durante a gravidez porque o volume de sangue se expande em aproximadamente 50%, e a massa total de glóbulos vermelhos se expande em aproximadamente 25% (PITKIN, 1997). A expansão no plasma normalmente reflete na diminuição dos níveis de Hb e Ht. Existem aproximadamente 2,3 g de ferro corporal total em mulheres. Depósitos de ferro adicionais durante a gravidez (aproximadamente 1 g) dão suporte a essas mudanças fisiológicas aumentando a massa de glóbulos vermelhos, do feto e da placenta (BOTHWELL, 1995). Quando o teor de ferro está adequado para atender às necessidades do feto e da gestante, 70% é classificado como ferro funcional, e o restante como ferro de armazenamento. Do ferro funcional, mais de 80% é encontrado na massa de glóbulos vermelhos como hemoglobina, o restante na mioglobina e nas enzimas respiratórias (BOTHWELL, 1981).

2.3 Anemia por deficiência de ferro

A deficiência de ferro pode ser descoberta utilizando testes bioquímicos ou ausência de estoques de ferro da medula óssea, que pode ser determinado por um esfregaço de osso da medula. Três estágios de anemia podem ser citados: No primeiro, há diminuição das reservas de ferro. No segundo, há uma queda da concentração de ferro sérico e aumento da capacidade de ligação do ferro. Já no último estágio, há restrição na síntese de hemoglobina (BAYNES, 1994).

Os sinais clínicos de anemia são difíceis de reconhecer, entre eles a palidez, anorexia, apatia, irritabilidade, redução da capacidade de atenção e déficits psicomotores (RIVERA e WALTER, 1994). Portanto as medições de concentração de Hgb ou Hct são os principais testes de triagem para identificar anemia, mas não são específicos para identificar a deficiência de ferro. A medição dos níveis de ferritina tem maior sensibilidade e

especificidade para o diagnóstico de deficiência de ferro em pacientes anêmicos (ONTARIO ASSOCIATION OF MEDICAL LABORATORIES, 2008), nesses casos níveis abaixo de 10–15 microgramas / L confirmam a anemia por deficiência de ferro. A OMS recomenda triagem para anemia por deficiência de ferro em mulheres grávidas e suplementação de ferro para atender às necessidades fisiológicas de ferro, exceto na presença de certas doenças genéticas, como hemocromatose (INSTITUTE OF MEDICINE (US), 2002). Esse tratamento mantém os estoques de ferro materno e podem ser benéficos para os estoques de ferro neonatal, já que uma dieta típica confere 15 mg de ferro elementar por dia e a recomendação de ingestão diária de ferro durante a gravidez é de 27 mg.

2.4 Prevalência, etiologias e fatores de risco.

Um estudo de anemia gestacional nos Estados Unidos encontrou 21,55 mulheres anêmicas a cada 1.000 mulheres testadas, quando a anemia foi definida como uma concentração de hemoglobina menor que 10 g/dL (ADEBISI e STRAYHORN, 2005). Além disso, a prevalência de anemia na gravidez em mulheres negras não hispânicas (35,38 por 1.000 mulheres) foi duas vezes maior do que o de não hispânicas mulheres brancas (18,02 por 1.000 mulheres). Mães adolescentes tiveram a maior prevalência de anemia na gravidez em todas as etnias. Já de acordo com a renda estima-se que em uma população com baixa renda, as taxas de anemia por deficiência de ferro são 1,8% no primeiro trimestre, 8,2% no segundo trimestre, e 27,4% no terceiro trimestre (SCHOLL, 2005).

Em mulheres em idade reprodutiva de todas as raças, os fatores de risco para anemia por deficiência de ferro incluem uma dieta com poucos alimentos ricos em ferro, como amêijoas, ostras, fígado, carne, camarão, peru, cereais matinais enriquecidos, feijão e lentilhas; uma dieta com poucos potenciadores de absorção de ferro, como suco de laranja, toranja, morango, brócolis e pimentão; uma dieta rica em alimentos que diminuem a absorção de ferro, como laticínios, produtos de soja, espinafre, café, e chá; doença gastrointestinal afetando

absorção; menstruação intensa; curto intervalo entre gestações; e perda de sangue no parto superior à de um parto normal sem complicações. A anemia por deficiência de ferro durante a gravidez foi associada ao baixo peso do feto ao nascer, parto prematuro e mortalidade perinatal (SCHOLL, 2005; RASMUSSEN, 2001). Além disso, pode haver uma associação entre anemia materna por deficiência de ferro e depressão pós-parto (TAMURA, 2002; CORWIN et al., 2003; PEREZ, 2005).

2.5 Anemia Macrofítica

A anemia macrofítica pode ser megaloblástica ou não megaloblástica. As causas da anemia megaloblástica incluem folato e deficiência de vitamina B₁₂ e anemia perniciosa. Causas de anemia não megaloblástica incluem alcoolismo, doença hepática, mielodisplasia, anemia aplástica e hipotireoidismo. A anemia macrofítica é caracterizado por um VCM maior que 11 g/dL. Níveis maiores que 12 g/dL são quase exclusivamente vistos em pacientes com deficiências de ácido fólico ou vitamina B₁₂. O diagnóstico pode ser confirmado por medição de ácido fólico sérico ou níveis de vitamina B₁₂. A anemia macrofítica começa durante a gravidez e é causada pela deficiência de ácido fólico, estando associado a dietas sem vegetais com folhas frescas, leguminosas ou proteínas animais. Durante a gravidez, as necessidades de ácido fólico aumentam de 50 microgramas a 400 microgramas por dia. O tratamento com 1 mg de ácido fólico, administrado por via oral, normalmente produz uma dose adequada resposta. Pode ser encontrada anemia macrofítica na gravidez causada por deficiência de vitamina B₁₂ (cianocobalamina) em mulheres que tiveram uma ressecção gástrica parcial ou total ou em mulheres com doença de Crohn. Mulheres que foram submetidas a gastrectomia total requerem 1.000 microgramas de vitamina B₁₂, por via intramuscular, em intervalos mensais (Snow, 1999).

2.6 Anemia no Brasil

O *Interdepartamental Committee of Nutrition for National Development* (ICNND) realizou um estudo no Nordeste em 1963, os autores encontraram 22,3% e 20,2% de anemia

em crianças com cinco anos ou menos de 15 anos, respectivamente (ICNND,1965). Em 1975, em Pernambuco, Salzano et al. (1975) detectaram 35,1% de anêmicos em crianças menores de seis anos de idade. Já no estado de São Paulo, foram encontrados 52,1% de mulheres anêmicas (parturientes) e 21% de recém-nascidos. Em 1983, essa ocorrência diminuiu para 35,1% de anêmicas (SZARFARC, 1983). Para a faixa etária de crianças entre seis a 23 meses, 72,2% dos participantes foram considerados anêmicos em Ibiúna, São Paulo.

2.7 Sulfato ferroso

De acordo com a OMS as deficiências de vitamina D e A, iodo e cálcio são mais comumente encontradas em países subdesenvolvidos, já a deficiência de ferro é um problema mundial independente da renda (MILMAN, 2016). O medicamento recomendado para a deficiência de ferro é o sulfato ferroso devido à eficácia, tolerabilidade e baixo custo (MILMAN, 2016). Nesse contexto, a recomendação da OMS e do Ministério de Saúde é de uma dose entre 30 a 60 mg de sulfato ferroso por dia para prevenção em todas as gestantes (ALIZADEH, 2016).

Entretanto, essa suplementação tem sido questionada quando é feita de maneira rotineira para todas as gestantes. De acordo com Ribot et al. (2013) a prescrição deveria ser individual, considerando as necessidades de cada paciente. Isso porque existem aspectos negativos sobre a suplementação de ferro (ZIAEIET al., 2003; MILMAN, 2016; ALIZADEH, 2016; RIBOT et al., 2013). Como por exemplo, a hemoconcentração que pode ser correlacionada com a administração de doses de sulfato ferroso ou suplementação em pacientes com níveis de hemoglobina elevado (ZIAEI, 2008).

Ziaei (2008), Seck e Jackson (2009) e Adhikari (2009) estudaram a suplementação como prevenção para mulheres no puerpério e durante a gestação, o principal objetivo desses estudos foi investigar a aderência do sulfato ferroso considerando os efeitos colaterais, pois existe alta relação entre a dose e tais efeitos, como exemplo dor epigástrica e diarreia. Adicionado a esses problemas os autores observaram que níveis elevados de hematócrito, hemoglobina e ferritina podem ser associados ao parto prematuro, restrição de crescimento

fetal, diabete mellitus e pré-eclâmpsia, concluindo que podem ocorrer consequências negativas quando se é administrado sulfato ferroso em gestantes não anêmicas. Lima (2012) realizou um estudo com 727 gestantes com valor igual ou superior a 13,2g/dL durante o segundo trimestre de gestação, a autora ministrou suplementação com sulfato ferroso e um placebo. O grupo que recebeu o medicamento teve maior índice de hipertensão.

Em contrapartida a justificativa para o uso desse suplemento é que mulheres não apresentarem mudanças substanciais em seus hábitos alimentares durante a gestação, assim, a ingestão dietética com maior disponibilidade férrica fica comprometida (CEMBRANEL, 2013). Embora utilizar o sulfato ferroso em todas as pacientes não seja o mais indicado Chopard (2012) afirma que essa atitude pode prevenir a anemia ferropriva no nível mais grave.

A ingestão oral de ferro é a escolha mais comum entre médicos, pois permite restaurar as reservas desse nutriente através da absorção gastrointestinal. Além disso, suplementação férrica oral tem menos complicações associadas a sobrecarga de ferro em comparação a suplementação intravenosa (GONÇALVES, 2018).

2.8 Meta Análise de dados

Devido aos avanços científicos da atualidade, uma grande quantidade de estudos divergentes sobre o mesmo assunto pode ser encontrada. Portanto, estabelecer metodologias confiáveis para sintetizar esses estudos produzidos é crucial para chegarmos a uma conclusão definitiva (WOLF, 1986). Assim o objetivo da meta-análise é sintetizar e concentrar em um só trabalho todos os resultados estudos já realizados e definir o status do conhecimento sobre um determinado problema.

Uma meta-análise pode responder várias perguntas, essa metodologia pode informar a média e a variância dos efeitos populacionais subjacentes. Por exemplo, os efeitos na população da suplementação de ferro em gestantes comparados aos das pacientes ministradas

com placebo. Também pode se calcular intervalos de confiança para os efeitos populacionais; a variabilidade nos efeitos entre os estudos e estimar a variabilidade entre os tamanhos de efeito entre os estudos. Alguns meta-analistas relatam essas estatísticas como uma justificativa para assumir um modelo específico para sua análise ou para ver se há variabilidade nos tamanhos que as variáveis moderadoras podem explicar. No entanto, existem evidências de que os tamanhos dos efeitos devem ser heterogêneos entre os estudos na grande maioria dos casos, e os testes de significância dessa variabilidade têm baixo poder. Portanto, as estatísticas de variabilidade devem ser relatadas, independentemente se as variáveis moderadoras foram medidas, porque nos dizem algo importante sobre a distribuição dos tamanhos de efeito na meta-análise, mas não como uma justificativa para escolher um método particular; o estudo pode ser realizado utilizando variáveis moderadoras, ou seja, se houver variabilidade nos tamanhos de efeito, e na maioria dos casos existe (FIELD, 2005), esta variabilidade pode ser explorada em termos de variável moderadora (FIELD, 2003; OVERTON, 1998). Por exemplo, podemos descobrir que em comparação com o placebo, a suplementação, produz um maior tamanho do efeito para melhora em gestantes que não tiveram acompanhamento nutricional.

Lewkowitz et al. (2019) realizou uma meta-análise para comparar a suplementação por via intravenosa e oral em parturientes. Os autores encontraram 15.637 estudos, mas apenas 20 ensaios clínicos randomizados preencheram os critérios de inclusão e foram analisados. De acordo com o estudo a hemoglobina média no parto (9 estudos: 0,66 (intervalo de confiança de 95% 0,31-1,02)) foi significativamente maior após a terapia com ferro intravenoso (Figura 1). O ferro intravenoso foi associado a maior peso ao nascer (8 estudos: 58,25 (IC 95%: 5,57-110,94)), mas sem diferenças significativas no parto cesáreo ou normal. Houve menos reações com ferro intravenoso (20 estudos: RR 0,34% (IC 95%: 0,20–0,57)). Portanto os autores concluíram que a terapia com ferro intravenoso está associada a um maior nível hemoglobina materna no parto e com menos reações medicamentosas leves.

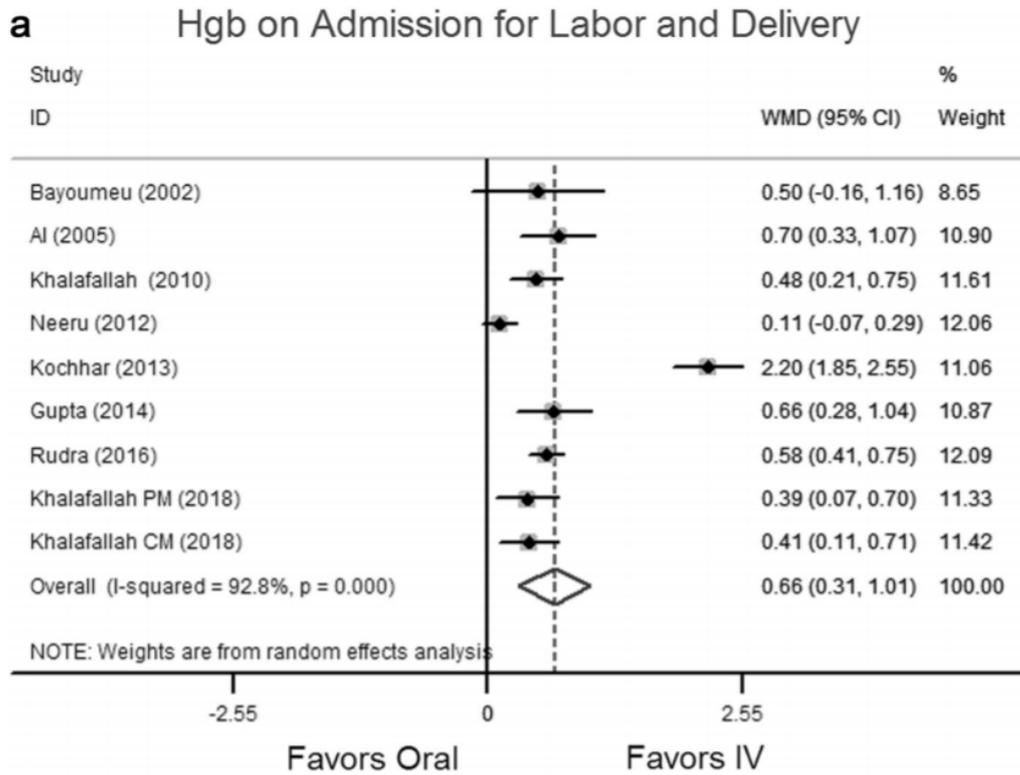


Figura 1. Gráfico floresta para a média ponderada para a diferença de hemoglobina e ferritina no parto após suplementação oral e intravenoso para o tratamento da deficiência de ferro anemia na gravidez (LEWKOWITZ et al., 2019)

3 Material e Métodos

3.1 Estratégia de pesquisa

As seguintes bases de dados bibliográficas online foram pesquisadas para todos os anos antecedentes ao projeto: MEDLINE via PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>), Biblioteca Cochrane (<http://www.thecochranelibrary.com/>), EMBASE (<http://www.elsevier.com/online-tools/embase>), ISI web of Science (<http://wok.mimas.ac.uk/>), SCOPUS (<http://www.scopus.com/>), Current Controlled Trials (CCT) (<http://www.controlled-trials.com/>), Registro do Número Internacional de Teste Randomizado Controlado (ISRCTN) (<http://www.Controller-trials.com/isrctn/>), Plataforma Internacional de Registro de Ensaios Clínicos da OMS (ICTRP) (<http://www.who.int/ictrp/en/>), ProQuest Dissertations and Thesis (<http://www.proquest.co.uk/en-UK/catalogs/databases/>), ClinicalTrials.gov (<http://clinicaltrials.gov/>). Publicações que relatam estudos controlados aleatorizados com sulfato ferroso foram identificadas usando os termos de pesquisa ferroso, sulfato ferroso, suplemento de ferro, sal ferroso, ferro, pareado com os termos ensaio clínico randomizado, ensaio clínico randomizado, ensaio controlado, ensaio clínico controlado em português e inglês. Além disso, as seguintes instituições foram contatadas por e-mail para solicitar quaisquer estudos adicionais não identificados por meio da busca eletrônica: Departamento de Nutrição para Saúde e medicina da Universidade Federal de Lavras, Fiocruz e Universidade Federal de Uberlândia.

3.2 Critério de eleição

Os estudos foram selecionados para análise se atenderem aos seguintes critérios: (1) o estudo foi um ensaio controlado e aleatorizado conduzido em participantes humanos adultos com um desenho paralelo ou cruzado, (2) o estudo incluiu um tratamento com sulfato ferroso,

(3) o estudo incluiu um tratamento comparador com placebo e (4) o estudo inclui um tratamento com mulheres com pelo menos 4 semanas de gravidez.

3.3 Seleção e extração de dados

O autor fará a triagem independente dos textos completos de todos os artigos potencialmente relevantes para garantir que atendessem aos critérios de inclusão. Os dados extraídos foram a mudança no nível de Hb (g / dL) e ferro sérico (mcg / dL) após pelo menos 4 semanas de tratamento. O banco de dados gerado para todos os itens acima estará disponível mediante solicitação.

3.4 Análise estatística

Os resíduos nos ensaios foram considerados como normalmente distribuídos. O intercepto (β_0) é o valor da variável resposta estimado atingível, correspondendo a concentração zero. A inclinação (β_1) é a magnitude do aumento ou diminuição no Hb e ferritina para cada aumento na concentração do sulfato ferroso. Para estimar os pesos nos modelos meta-analíticos, o erro padrão quadrado da inclinação e interceptação foi calculado a partir de modelos lineares

No modelo de efeitos aleatórios, as médias dos tamanhos de efeito de todos os estudos foram estimados, assumindo que o verdadeiro efeito poderia variar de estudo para estudo (HEDGES e VEVEA, 1998) e, em seguida, fornecendo uma inferência incondicional sobre um conjunto maior de estudos a partir dos quais os n estudos incluídos na análise são considerados uma amostra aleatória, abordando assim a questão de quão grande é o efeito verdadeiro em uma população maior (VIECHTBAUER W, 2010). Inclinações de regressão estimadas (b) e interceptos (a) foram os tamanhos de efeito de interesse para cada estudo. Uma meta-análise de efeitos aleatórios univariada foi realizada para estimar a média geral, o respectivo IC de 95% de forma independente e para determinar a variabilidade nos tamanhos de efeito entre os estudos. A heterogeneidade entre os tamanhos de efeito verdadeiros foi

avaliada com base na significância do teste Cochran Q e o índice I2 que mede a extensão da heterogeneidade dos tamanhos de efeito verdadeiros (Higgins & Thompson, 2002).

Foram produzidos gráficos de floresta para visualizar os ORs e os o intervalo de confiança de 95% de cada estudo, cada subgrupo e todos os estudos combinados. Além disso, análises de meta-regressão foram conduzidas para determinar se a probabilidade do efeito profilático do sulfato ferroso ser maior com doses mais altas. As meta-análises foram realizadas no R Software.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Dos 74 artigos analisados apenas 23 estudos com datas de publicação variando de 1960 a 2020 atenderam aos critérios de inclusão (Tabela 1). Conduzimos duas meta-análises independentes, uma para os ensaios controlados visando a análise de Hb e uma segunda com os níveis de ferritina.

Todos os estudos tiveram inclinações maiores que zero (Figura 2). O ajuste da regressão linear no estudo demonstrou que, em geral, a concentração de hb e Ferritina aumentou à medida que aumentava a dose de sulfato ferroso. Com base na estatística da meta-análise univariada, os tamanhos médios de efeito de inclinação e interceptação foram significativamente diferentes de zero ($p > 0,001$ e $p > 0,1$) (Figura 2). A variabilidade entre os estudos estimada via máxima verossimilhança foi baixa para tamanhos de efeito β_0 e β_1 , o que foi confirmado pela significância do teste Q e altos valores da estatística I2 (99,62 e 98,44, respectivamente), sugerindo baixo nível de heterogeneidade (Higgins et al., 2003).

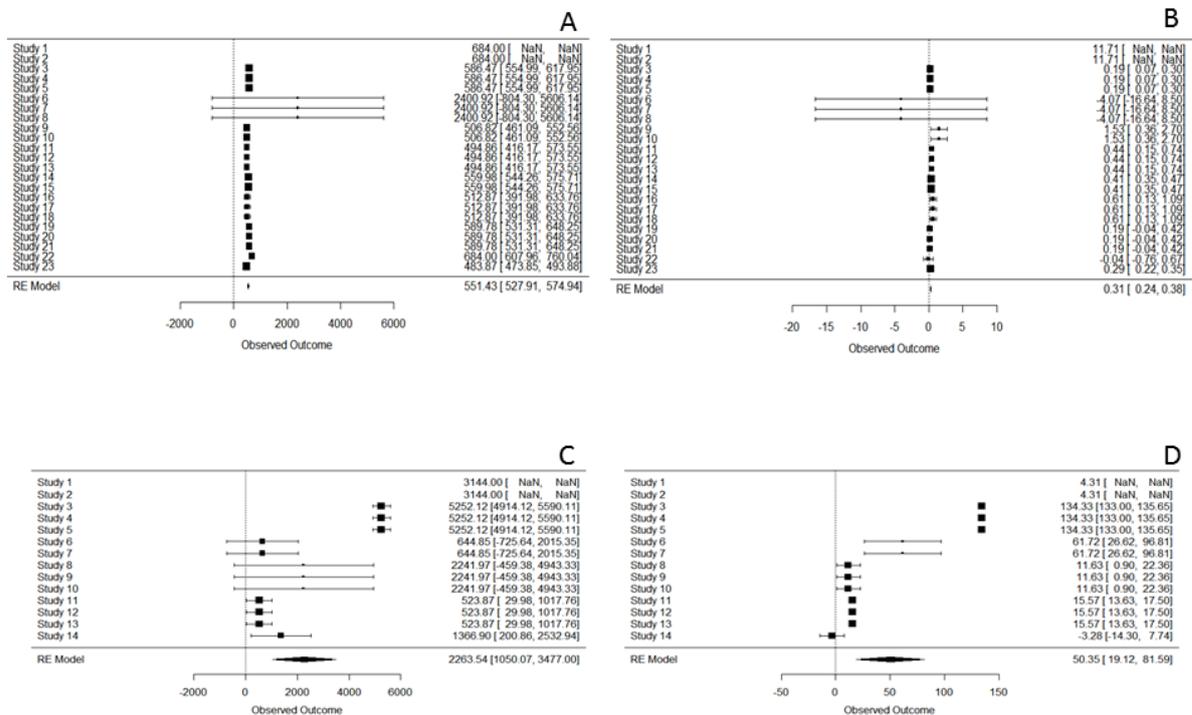


Figura 2 – Gráficos Floresta para Intercepto (A e C) e Inclinação (B e D) para estudos com Hb e ferritina.

O uso de sulfato ferroso como profilaxia foi associada à de anemia gestacional nesse estudo, e os coeficientes da regressão linear variaram de um estudo para outro. A OMS considera a anemia como uma das doenças mais importantes do mundo ao grande número da população afetada (cerca de 1 bilhão) (WHO (2008)). O tratamento é a terapia oral com sais de ferro, mas uma proporção substancial de pacientes sofre de efeitos colaterais gastrointestinais, resultando em não adesão e falha do tratamento (Saha et al. 2007). Os sintomas gastrointestinais provavelmente resultam de uma combinação de dois fatores: (i) geração de radicais livres através da ciclagem redox induzida por ferro no lúmen intestinal e na superfície da mucosa que pode promover inflamação (Werner et al. 2011) e (ii) alterações na composição ou metabolismo da microbiota (Kortman et al., 2012). O sulfato ferroso continua a ser o ferro terapêutico oral mais comumente prescrito (NHS, 2012).

Uma revisão recente de 111 estudos (10695 participantes) com diferentes preparações orais de ferro sugeriu que o sulfato ferroso de liberação lenta é uma opção melhor em relação aos sais de ferro ferroso de liberação gástrica regular (Cancelo-Hidalgo et al., 2013).

Assim podemos concluir que apesar de eficiente a implementação de sulfato ferroso em alguns pacientes pode causar efeitos colaterais, portanto mais estudos analisando o tipo de liberação do ferro ou aplicação do medicamento devem ser realizadas e a conduta quanto à profilaxia de anemia gestacional deve ser sempre individualizada, levando em conta efeitos adversos, adesão ao tratamento, risco de desenvolver a doença e, principalmente, a decisão compartilhada com a paciente.

4 REFERENCIAL BIBLIOGRÁFICO

Adebisi OY, Strayhorn G. Anemia in pregnancy and race in the United States: blacks at risk. *Fam Med* 2005;37: 655–62.

Adhikari K, TippawanLiabsuetrakul T, Pradhan N. Effect of education and pill count on hemoglobin status during prenatal care in Nepalese women: A randomized controlled trial. *Journal Obstetrics Gynaecology Research* 2009, (35) 3: 459–466.

Alizadeh L, Salehi L. Is routine iron supplementation necessary in pregnant women with high hemoglobin? *Iranian Red Crescent Medical Journal* 2016; 18(1): e22761.

Angastiniotis M, Modell B. Global epidemiology of hemoglobin disorders. *Ann N Y Acad Sci* 1998;850: 251–69.

Baynes RD. Iron deficiency. In: Brock JH, Halliday JW, Pippard MJ, Powell LW, editors. *Iron metabolism in health and disease*. Philadelphia (PA): W.B. Saunders; 1994. p.189–225.

Bothwell TH. Overview and mechanisms of iron regulation. *Nutr Rev* 1995;53:237–45.

Bothwell TH, Charlton RW. Iron deficiency in women. Washington, DC: The Nutrition Foundation; 1981.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Atenção ao pré-natal de baixo risco. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2012.

Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Bulário eletrônico [Internet]. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2013 [citado 2013 Set 25].

Cancelo-Hidalgo MJ, Castelo-Branco C, Palacios S, Haya-Palazuelos J, Ciria-Recasens M, et al. (2013) Tolerability of different oral iron supplements: a systematic review. *Curr Med Res Opin* 29: 291– 303. doi: 10.1185/03007995.2012.761599 PMID: 23252877

Cembranel, F., Dallazen, C., González-Chica, D. A. Efetividade da suplementação de sulfato ferroso na prevenção da anemia em crianças: revisão sistemática da literatura e metanálise. *Cadernos de Saúde Pública*. 2013;29:1731-1751.

Chopard, M. R. T., Magalhães, M., Bruniera, P. Deficiência de ferro no feto e no recém-nascido. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2010; 32(Suppl 2):32-7.

Corwin EJ, Murray-Kolb LE, Beard JL. Low hemoglobin level is a risk factor for postpartum depression. *J Nutr* 2003;133:4139–42. (Level II-3) 15.

Daw JR, Mintzes B, Law MR, Hanley GE, Morgan SG. Prescription drug use in pregnancy: a retrospective, population-based study in British Columbia, Canada (2001-2006). *Clin Ther*. 2012;34(1):239- 249.e2.

DerSimonian R, Laird N (1986) Meta-analysis in clinical trials. *Controlled Clinical Trials* 7: 177–188. pmid:3802833

Field, A. P. (2003). Can meta-analysis be trusted? *Psychologist*, 16(12), 642–645. Field, A. P. (2003). The problems in using fixed-effects models of meta-analysis on real-world data. *Understanding Statistics*, 2, 77–96. doi:10.1207/S15328031US0202_02 Field, A. P. (2005a). *Discovering statistics using SPSS* (2nd ed.). London: Sage.

Gonçalves, M. T. P. Mecanismos, diagnóstico laboratorial e tratamento da anemia macrocítica. [Dissertação]. Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Moniz; 2018.

Institute of Medicine. Finding what works in health care: standards for systematic reviews. *Medicine*. 2011;26:2–4.

Kortman GA, Boleij A, Swinkels DW, Tjalsma H (2012) Iron availability increases the pathogenic potential of *Salmonella typhimurium* and other enteric pathogens at the intestinal epithelial interface. *PLoS One* 7: e29968. doi: [10.1371/journal.pone.0029968](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0029968) PMID: [22272265](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22272265/)

Kewkowitz, A. K., Gupta, A., Simon, L., Sabol, B. A., Stoll, C., Cooke, E., ... & Tuuli, M. G. (2019). Intravenous compared with oral iron for the treatment of iron-deficiency anemia in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Perinatology*, 39(4), 519-532.

Milman N, Paszkowski T, Cetin I, Castelo-Branco C. Supplementation during pregnancy: beliefs and science. *Gynecological Endocrinology* 2016; Early Online: 1–8

NHS (2012) GP prescribing data. Available: <http://www.hscic.gov.uk/gpprescribingdata>

Ontario Association of Medical Laboratories. Guidelines for the use of serum tests for iron deficiency. Guidelines for Clinical Laboratory Practice CLP 002. North York (ON): OAML; 1995. Available at: <http://www.oaml.com/PDF/CLP002.pdf>.

Overton, R. C. (1998). A comparison of fixed-effects and mixed (random-effects) models for metaanalysis tests of moderator variable effects. *Psychological Methods*, 3(3), 354–379. doi:10.1037/1082-989X.3.3.354

Perez EM, Hendricks MK, Beard JL, Murray-Kolb LE, Berg A, Tomlinson M, et al. Mother-infant interactions and infant development are altered by maternal iron deficiency anemia. *J Nutr* 2005;135:850–5.

Pitkin RM. Nutritional influences during pregnancy. *Med Clin North Am* 1977;61:3–15.

Rasmussen K. Is there a causal relationship between iron deficiency or iron-deficiency anemia and weight at birth, length of gestation and perinatal mortality? *J Nutr* 2001;131:590S,601S; discussion 601S–603S.

Recommendations to prevent and control iron deficiency in the United States. Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Recomm Rep* 1998;47(RR-3):1–29.

Reveiz L, Gyte GML, Cuervo LG. Treatments for iron-deficiency anaemia in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011: Art No.: CD003094.

Ribot B, Aranda N, Giralt M, Romeu M, Balaguer A, Arija V. Effect of different doses of iron supplementation during pregnancy on maternal and infant health. *Annals of Hematology* 2013; 92:221–229.

Rivera F, Walter T. Anemia ferropriva en el lactente y el desarrollo psicologico del escolar. *J pediatri (Rio J.)* 1997; 73: S49-S54.

Salzano AC, Batista Filho M, Flores H, Calado CLA. Prevalência de anemia no ciclo gestacional em dois estados do nordeste brasileiros, Pernambuco e Paraíba. *Rev Bras Pesq Méd Biol*. 1980; 13(4-6): 211-4.

Scholl TO. Iron status during pregnancy: setting the stage for mother and infant. *Am J Clin Nutr* 2005;81: 1218S–22S.

Seck BC, Jackson RT. Providing iron/folic acid tablets free of charge improves compliance in pregnant women in Senegal. *Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 2009, 103: 485-492.

Snow CF. Laboratory diagnosis of vitamin B12 and folate deficiency: a guide for the primary care physician. *Arch Intern Med* 1999;159:1289–98.

Szarfarc SC, Stefanini MLR, Lerner BR. Anemia Nutricional no Brasil. *Cad Nutr* 1995, 9: 5-24.

Tamura T, Goldenberg RL, Hou J, Johnston KE, Cliver SP, Ramey SL et al. Cord serum ferritin concentrations and mental and psychomotor development of children at five years of age. *J Pediatr* 2002;140:165–70. (Level II-2) 14.

Werner T, Wagner SJ, Martinez I, Walter J, Chang JS, et al. (2011) Depletion of luminal iron alters the gut microbiota and prevents Crohn's disease-like ileitis. *Gut* 60: 325–333. doi: 10.1136/gut.2010. 216929 PMID: 21076126